

FORMULACIONES VAGINALES PARA LA PREVENCIÓN DEL SIDA (II)



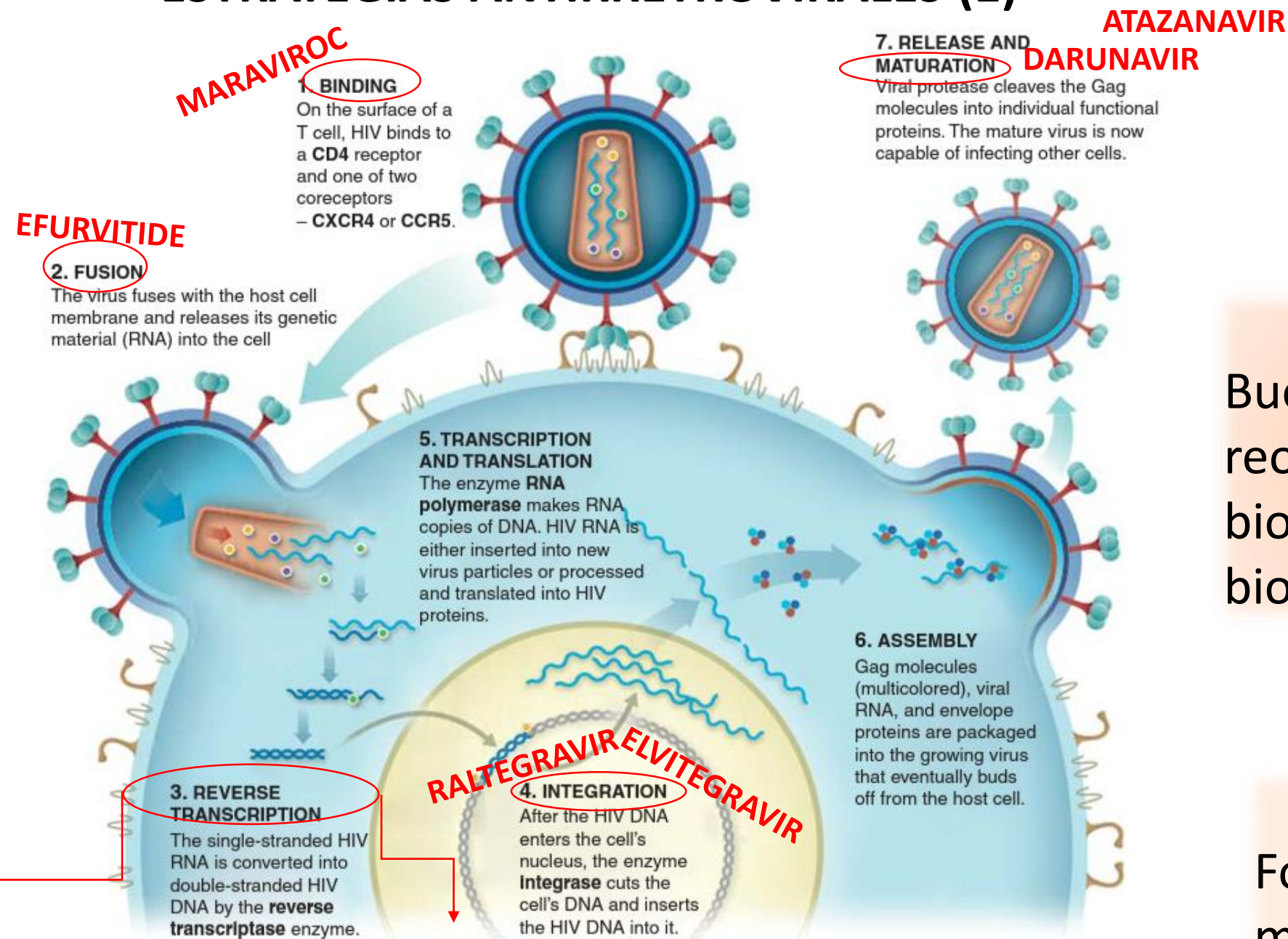
INTRODUCCIÓN

SIDA (Síndrome de Inmunodeficiencia Humana), enfermedad inmunodegenerativa cuyo principal tratamiento es la prevención. Se trata de conseguir entre otros, con la protección de la mujer en las relaciones con el hombre, mediante fórmulas vaginales. Podrían evitarse 21 millones de muertes y 28 millones de nuevas infecciones para el año 2030.

VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA

Retrovirus de la familia *lentivirus* que posee la enzima transcriptasa reversa ADN →ARN VIRAL. El VIH-1 esta diseminado por todo el mundo mientras que el VIH-2 esta en zonas localizadas de África.

ESTRATEGIAS ANTIRRETROVIRALES (1)



CARACTERÍSTICAS DE LA VAGINA Y PRINCIPALES FÓRMULAS VAGINALES (2)

El epitelio vaginal permite el paso de los xenobióticos y varía según los estímulos hormonales. La secreción del epitelio tiene una alta carga microbiana saprófita (*Lactobacillus*) el pH de la vagina está entre un 3,8-4,2.

Requerimientos: fórmulas fáciles de aplicar, no dañinas para epitelio ni para la flora, permanecer en contacto con la pared vaginal, alta biodisponibilidad, mínima interferencia al modo de vida. Viscosidad, isotonicidad y pH adecuados.

GELES

Buenas propiedades reológicas, biocompatibilidad y biodisponibilidad.

ÓVULOS

Preparaciones unidos con bases hidrófilas de glicerogelatina o polietilenglicoles.

COMPRIMIDOS VAGINALES

Carecen de aristas, habitualmente con lactosa, excipientes de carácter ácido y tensoactivos.

ANILLOS VAGINALES

Dosificación del fármaco, consigue concentraciones plasmáticas constantes y prolongadas.

PROBIÓTICOS

Microorganismos propios de la flora saprófita que pueden modificarse genéticamente.

FILMS (3)

Formados a base de sistemas nanopoliméricos. Son suaves, flexibles y translúcidos, pueden liberar los microbicidas gradualmente. También existen films de fibras poliméricas.

OBJETIVOS

Encontrar la protección frente a la infección por el VIH-1 por contagio via vaginal en mujeres heterosexuales que sea eficaz y segura, y como consecuencia disminuir la incidencia de la enfermedad.

METODOLOGÍA

Búsqueda a través de las fuentes de búsqueda más completas y actualizadas, INE, Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), Colegio Oficial de Farmacéuticos de Madrid (COFM) y libros disponibles gracias a la Biblioteca de la Facultad de Farmacia

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Los microbicidas pueden ser aplicados vía intravaginal para prevenir infecciones de transmisión sexual. Deberían tener un amplio espectro de actividad; selectividad hacia el virus o hacia determinadas células hospedadoras; prevención de la transmisión del virus; estabilidad tanto *in vitro* como *in vivo*, que respete la mucosa, ausencia de toxicidad en la superficie de la misma, incluyendo irritación directa, inmunogenicidad, mutagenicidad.

AGENTES SURFACTANTES EN GELES

NONOXYNOL-9 surfactante no iónico. Ensayo fase II/III en gel COL-1492, <i>in vitro</i> actividad antiVIH pero <i>in vivo</i> no efecto protector, además de dañino.	CLORURO DE BENZALCONIO surfactante catiónico con efecto espermicida . En los estudios se observó un incremento de las citoquinas proinflamatorias.	C31G o SAVVY surfactante anfótero, llegó a estudios de fase III. No demostró actividad antiVIH pero en humanos no tenía diferencia con el placebo (0,2%)
---	---	--

PRO2000 con sulfonato de naftaleno. En macacos demostrada actividad antiVIH pero en humanos producía inflamación (2%) no tenía diferencia con el placebo (0,2%)	GEL 3% STARPHARMA LTD 7013 (VIVAGEL®) demostrada actividad antiVIH-1 y anti VHS-2 pero provocaba aumento de los biomarcadores inmunológicos.	PC-515 (CARRAGUARD®) Contiene carragenina, en estudio fase III demostró buenas propiedades de seguridad y efecto anti-HPV pero no protección antiVIH-1 por falta de adherencia al tratamiento.
--	--	---

POLIANIONES EN GELES

GEL CAP (celulosa-acetato-ftalato) forma una matriz que impide la entrada del VIH en la célula . Efectivo frente a VISH y VHS-1 y VHS-2 todavía no ha demostrado protección efectiva frente a VIH-1 .	GEL 3% STARPHARMA LTD 7013 (VIVAGEL®) demostrada actividad antiVIH-1 y anti VHS-2 pero provocaba aumento de los biomarcadores inmunológicos .	USHERCELL® estudios de fase III. <i>In vitro</i> Mostró un efecto bifásico, a altas concentraciones inhibía la infección y a bajas concentraciones aumentaba la tasa . Demostró no ser seguro en humanos.
---	--	---

AGENTES ACIDIFICANTES EN GELES

BUFFERGEL® que contiene Carbopol® 974P, demostró ser altamente segura pero ineficaz ante VIH-1 aunque protege frente a otras infecciones .	ACIDFORM® contiene ácido láctico, espermicida y activo frente a varias infecciones . No se garantizó la protección frente a VIH-1 .
---	---

INHIBIDORES DE LA ENTRADA

EFURVITIDE ha demostrado sinergia con péptidos que tienen distinto mecanismo de acción pero no está bien tolerado .	SIFURVITIDE es mas potente que el anterior. Llegó a estudio de fase Ia, formulado en GELES (HEC) rectales y vaginales con buena seguridad y estabilidad .	MARAVIROC se formuló en GELES (HEC) que aplicados 1 hora antes protegen de la infección . Se ha formulado en ANILLO VAGINAL junto con CMPD167 alcanzándose concentraciones inhibitorias óptimas in vivo .
---	--	---

PSC-RANTES en NANOPARTÍCULAS en un copolímero (PLGA) de liberación controlada, aumentaban además la penetración en la mucosa .	CADA es capaz de regular a la baja los linfocitos CD4+. Aún queda por determinar su seguridad y el impacto dela depleción de los linfocitos es aún desconocido.
---	---

INHIBIDORES NO NUCLEOSÍDICOS

MEDIVIR ha dado lugar al MIV-150 que ha sido formulado en ANILLO VAGINAL capaz de bloquear el VISH . También se ha incluido en un gel de carragenina y acetato de zn que bloquea el VISH hasta 8 horas después, en macacos.	UC781, en GEL en estudios de fase I demostró seguridad a concentraciones menores al 1%, <i>in vivo</i> los niveles antiVIH estaban relacionados con las células del fluido cervicovaginal.	DAPIVIRINA en ANILLO VAGINAL (Ring-004) llegó a estudios fase III, demostró eficacia en la protección pero no la esperada . También ha sido formulada en GELES.
---	--	--

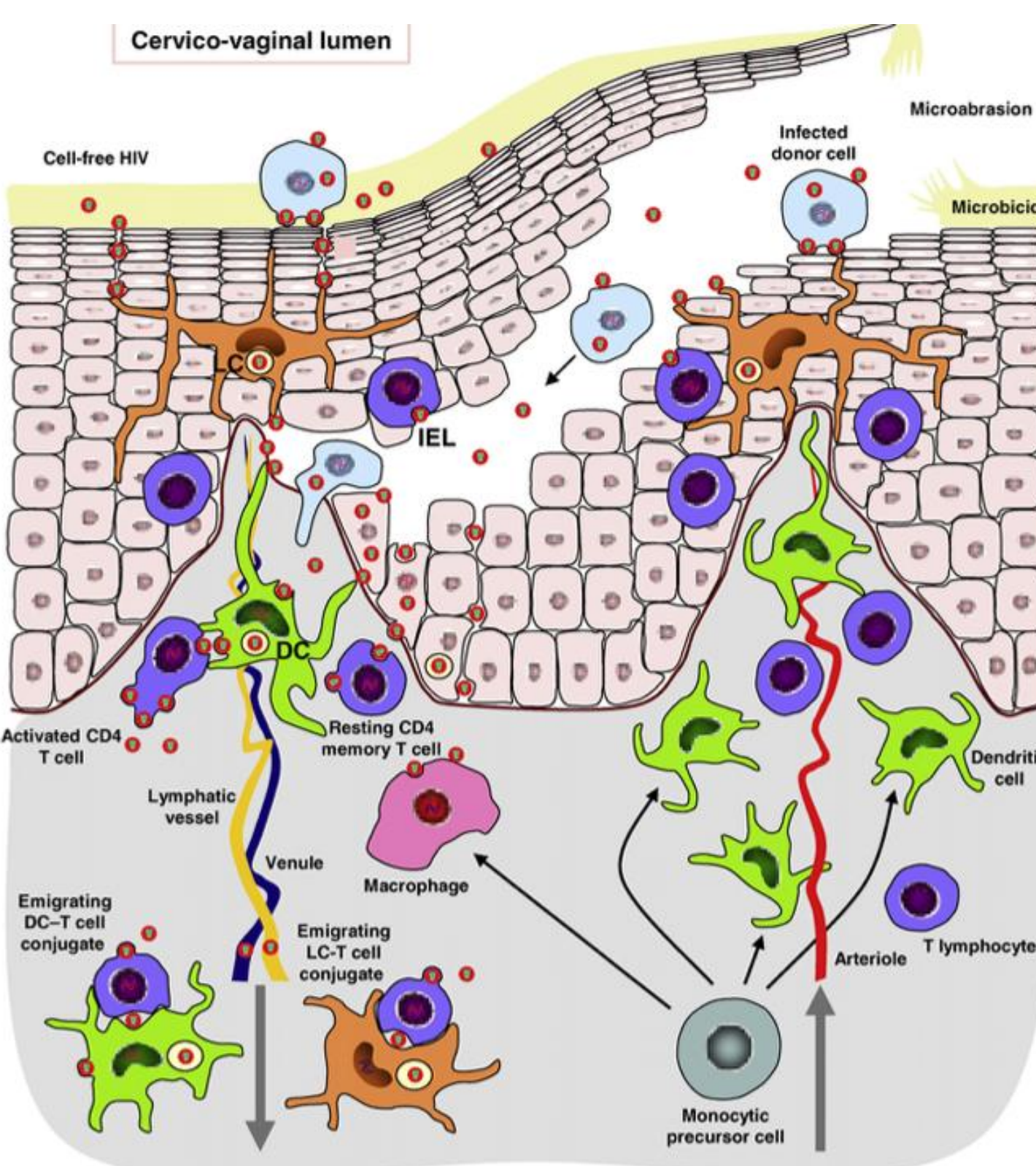
IOP-0528 se incluyó en un sistema de liberación tipo FILM llamado Eudragrit® S-100 NPs, **con buenos resultados en macacos**. Se ha probado el mismo sistema con Tenofovir. **Los resultados in vitro/in vivo divergían probablemente** por la adsorción de las moléculas del film a la superficie de las nanopartículas.

CONCLUSIÓN

La ventaja de los agentes surfactantes, polianiones, agentes acidificantes y lectinas es que no generan resistencias en el VIH-1, aunque se ha comprobado que la falta de especificidad (siendo los agentes surfactantes más inespecíficos y las lectinas las más específicas) genera también una falta de efectividad y seguridad; no obstante sería de gran utilidad disponer de una sola formulación para detener distintos agentes infecciosos. Esto último se ha podido alcanzar en algunos casos pero sin garantizar la protección frente al VIH-1.

Los antirretrovirales por otra parte han demostrado mayor eficacia al dirigirse más directamente a la inhibición del virus, y tienen la ventaja de que su espectro de acción es muy amplio ya que pueden combinarse deteniendo la infección en las distintas etapas de virulencia. Queda aún por demostrar la plena seguridad de la mayoría de las formulaciones en humanos, aunque este objetivo parece estar cada vez más cerca.

Los anillos y comprimidos vaginales presentan más ventajas frente a los geles gracias a la seguridad de que se está liberando el fármaco paulatinamente y no son necesarias más aplicaciones durante un amplio espacio de tiempo. Además no se aprecian durante el coito. Aunque actualmente no hay una única solución al problema y hay distintas formas de enfocararlo, parece que los avances de la biotecnología permitirán en unos años diseñar moléculas para fórmulas vaginales capaces de impedir la infección y de detener finalmente la pandemia del SIDA.



LECTINAS EN GELES (4)

CIANOVRINA-N se une a la gp-120 inactivando el VIH-1. Eficacia in vivo en hembras de macacos . Ausencia de contagio en un 83,3%	GRIFTISINA actividad antiVIH en concentraciones picomolares, se une a proteínas capsulares del virus , no provoca daños en la mucosa y protege frente a otras infecciones. Continúa en estudio.
--	--

INHIBIDORES NUCLEOSÍDICOS

ZIDOVDINA se combinó con BP36 en un sistema de polímeros (Kollidon®), se ha comprobado la liberación sostenida y que es posible mantener concentraciones eficaces durante 20 días. Se observaron efectos histopatológicos .

TENOFOVIR en GELES se estudió en el CAPRISA004 y demostró que al 1% **reducía la incidencia de SIDA** en un 39%. Se detuvo el estudio por **falta de adherencia**. En el estudio FACTS se administraba al 1% antes y después del coito y la **eficacia aumentó**. Se ha estudiado también en COMPRIMIDOS de TDF y ha demostrado **seguridad y eficacia**. En forma de TABLETAS vaginales de quitosano (5) se comprobó que se mantenía **mejor la liberación sostenida** y tenía mejor **bioadhesión**. En el caso del ANILLO VAGINAL de TDF se **ha demostrado la protección** durante 28 días en macacos y se está evaluando en humanos.

INHIBIDORES DE LA INTEGRASA (6)

CABOTEGRAVIR tiene estructura cristalina, baja solubilidad en agua y vida media de 40 horas (vo) Ha demostrado prevención frente al VISH vía vaginal, rectal e intravenosa en macacos. Tiene buenas características para ser administrado en nanopartículas.

INHIBIDORES DE LA EXOCITOSIS

SI-ARN inhibe una proteína involucrada en la exocitosis del VIH, se utiliza adherido a nanopartículas poliméricas en FILMS. Sólo se han realizado ensayos <i>in vitro</i> hasta el momento, pero se consideran resultados positivos por su buena penetración a través de la mucosa y la selectividad en la liberación intracelular de las células dendríticas.
--

PROBIÓTICOS

Normalmente en forma de ÓVULOS o COMPRIMIDOS. Tratan de **promover la colonización de la vagina**, introducen microorganismos modificados genéticamente. Las bacterias más utilizadas son las más habituales en la microbiota vaginal (*Lactobacillus* y *Bifidobacterium*) Aún queda por asegurar el crecimiento de la microflora normal, además de que estos probióticos persistan y mantengan la estabilidad genética, produciendo concentraciones suficientes y sostenidas para bloquear el VIH. .

BIBLIOGRAFÍA

- Günthard H F, et al. Antiretroviral drugs for treatment and prevention of HIV infection in adults: 2016 recommendations of the International Antiviral Society–USA panel. *Jama*, 2016, vol. 316, no 2, p. 191-210.
- Lozano E, et al. Manual de tecnología farmacéutica. Editado por Elsevier Ciencias de la Salud, España, 2012. Parte 4, Capítulo 40, p. 435-440.
- Das neves J, et al. Antiretroviral drug-loaded nanoparticles-in-films: a new option for developing vaginal microbicides?. *Expert Opinion on Drug Delivery*, 2017, vol. 14, no 4, p. 449-452.
- Fernández Romero J A, et al. Microbicidas para la prevención de infecciones de transmisión sexual: estado actual y estrategias para la evaluación preclínica de nuevos candidatos. *Revista argentina de microbiología*, 2014, vol. 46, no 3, p. 256-268.
- Notario-Pérez F, et al. Influence of Chitosan Swelling Behaviour on Controlled Release of Tenofovir from Mucoadhesive Vaginal Systems for Prevention of Sexual Transmission of HIV. *Marine drugs*, 2017, vol. 15, no 2, p. 50.
- Notario-Pérez F, et al. Influence of Chitosan Swelling Behaviour on Controlled Release of Tenofovir from Mucoadhesive Vaginal Systems for Prevention of Sexual Transmission of HIV. *Marine drugs*, 2017, vol. 15, no 2, p. 50.